

# 热休克转录因子 1 及热休克蛋白 70 与阿尔茨海默病的关系\*

禹文峰<sup>1,2</sup>, 董智慧<sup>1,2</sup>, 任真奎<sup>1,2,3</sup>, 吴昌学<sup>1,2\*\*</sup>

(1. 贵州医科大学 分子生物学重点实验室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学 地方病与少数民族疾病教育部重点实验室, 贵州 贵阳 550004; 3. 黔西南州人民医院 检验科, 贵州 兴义 562400)

**[摘要]** 阿尔茨海默病(AD)是痴呆中最常见的一种神经退行性疾病,越来越多的证据表明,AD 是一种“蛋白质错误折叠障碍性疾病”,具有蛋白质错误折叠、易聚集和成熟神经系统中选择性细胞丢失的共同特征。热休克蛋白(HSP)是细胞中一组重要的分子伴侣蛋白,它参与了辅助蛋白质合成、折叠、定位及转运等过程,并且在协助蛋白质水解、预防蛋白质错误折叠和聚集方面具有重要的作用,有研究证实 HSP 与 AD 存在密切的联系。HSP70 是 HSP 中最保守、最丰富的一个伴侣蛋白。HSP70 不但可抑制  $\beta$ -淀粉样肽(A $\beta$ )相关的毒性作用,也在 tau 蛋白的聚积或降解中发挥重要作用。这些研究结果提示 HSP70 有可能成为 AD 治疗的新靶点,本文对 HSP70 及其上游调控因子 HSF1 与 AD 的关系作一综述。

**[关键词]** 阿尔茨海默症; 热休克转录因子 1; 热休克蛋白 70;  $\beta$ -淀粉样肽; 炎症; 氧化应激

**[中图分类号]** R749.16 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)03-0249-05

**DOI:**10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.03.001

## The Relationship between Heat Shock Transcription Factor 1 and Heat Shock Protein 70 with Alzheimer's Disease

YU Wenfeng<sup>1,2</sup>, DONG Zhihui<sup>1,2</sup>, REN Zhenkui<sup>1,2,3</sup>, WU Changxue<sup>1,2</sup>

(1. Key Laboratory of Molecular Biology of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Education Ministry Key Laboratory of Endemic and Minority Diseases of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 3. The Clinical Laboratory of People's Hospital of Southwest Guizhou Autonomous Prefecture, Xingyi 562400, Guizhou, China)

大脑中蛋白质的错误折叠和聚集是许多神经退行性疾病的重要特征,包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS),帕金森病(Parkinson's disease, PD),亨廷顿舞蹈病和克雅氏病<sup>[1]</sup>。在神经退行性疾病中,AD 是 21 世纪公共卫生主要关注的问题之一。关于 AD 病因的影响因素有很多,包括性别、遗传基因、环境及损伤等,其病理机制在于  $\beta$ -淀粉样蛋白肽(beta-amyloid peptide, A $\beta$ )和 Tau 蛋白的异常聚集,引发有毒寡

聚体的产生,导致细胞外老年斑和细胞内神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)的形成<sup>[2]</sup>。氧化应激是 AD 早期的一个重要特征,在正常生理条件下,活性氧(ROS)的产生速率和清除速率保持平衡,而在病理状态下,ROS 产生过多或抗氧化系统受损会导致细胞处于氧化失衡状态,使氧化应激水平增高。在大脑发生的氧化应激可导致大脑组织神经元丢失,ROS 在细胞内的累积也会对体内生物分子产生很多不利的影响。A $\beta$  有毒寡聚体的产生会诱导氧化应激反应,细胞内 A $\beta$  和 Tau 蛋白

\*[基金项目]国家自然科学基金(81360199);教育部科学技术研究项目(213032A);贵州省国际科技合作计划项目[黔科合外 G 字(2013)7026 号];贵州省创新计划项目[黔教合协同创新中心(2014)06];贵州省教育厅项目[黔教合外 G 字(2013)63]

\*\*通信作者 E-mail:348921576@qq.com

网络出版时间:2019-03-23 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190323.1455.001.html>

的异常聚集可能是导致氧化系统和抗氧化系统之间不平衡的重要因素,从而导致 AD 患者脑中的氧化损伤<sup>[3]</sup>。此外,线粒体是氧化应激的主要场所,线粒体功能障碍和 ROS 水平升高可能会加重 AD 的病情<sup>[4]</sup>。因此,防止蛋白质的错折叠和有毒物质的产生是防止氧化应激产生的一个主要措施,也是治疗 AD 的一个主要方向。

## 1 HSP 的基本功能

热休克蛋白(heat shock protein, HSP)是细胞在受到损伤时细胞内产生的一组具有维持细胞功能稳定的蛋白质,这类蛋白质也称为分子伴侣蛋白。HSP 主要位于细胞内以及细胞外环境和体液中,他们通过参与蛋白质易位,蛋白质降解,细胞分化和信号转导等重要生理功能来保护细胞免受外界损害<sup>[5]</sup>。因此,应激诱导的伴侣蛋白 HSP 也被认为是神经细胞的一种保护因子。HSP 按分子量大小可以分为多个家族,如 HSP100、HSP90、HSP70、HSP60 和 HSP40 等。HSP 在蛋白质折叠过程中发挥重要作用。许多数据表明,HSP 具有直接抑制 A $\beta$  聚集、促进黏结聚集或错误折叠的蛋白质的泛素化和降解的作用<sup>[6-7]</sup>。此外,HSP 还可以通过分子伴侣介导的自噬(molecular chaperone-mediated autophagy, CMA)对细胞发挥一定的保护作用<sup>[5]</sup>。

## 2 HSP70 与 AD

### 2.1 HSP70 的基本结构和功能

HSP70 是中枢神经系统中含量最丰富的 HSP。HSP70 家族由 17 个成员组成,分为诱导型和组成型表达。广泛分布于细胞内,包括细胞核和细胞质(Hsc70)、线粒体(mtHsp70,也称为 HSPA9、mortalin 或 Grp75)及内质网(Grp78/HSPA5/BIP)<sup>[1,7]</sup>。HSP70 由两个不同的结构域组成,一个是分子质量约为 45 kD 的 N-末端核苷酸结合结构域(nucleotide binding domain, NBD),另一个是分子质量约为 30 kD 的 C-末端底物结合结构域(substrate-binding domain, SBD),两者通过疏水氨基酸连接。HSP70 通过 ATP 依赖性机制协助目标蛋白质的折叠,并防止未折叠蛋白质的聚集<sup>[6]</sup>。HSP70 可以与辅助伴侣 HSP40 结合,也可以在各种细胞区室中与 HSP90 协同作用<sup>[8]</sup>。作为重要的分子伴侣, HSP70 参与细胞内蛋白质从头合成、定位及修饰,帮助错

误折叠的蛋白质恢复天然构象、新生及未折叠蛋白质折叠并保持天然构象,将严重损伤的蛋白质运输到泛素化蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)或溶酶体进行降解等一系列重要功能<sup>[1,6]</sup>。在神经退行性疾病中,HSP70 具有许多重要的作用。

### 2.2 HSP70 与 AD 中 A $\beta$ 和 tau 蛋白的关系

许多数据表明,HSP70 与神经变性的疾病有关系。在 AD 动物模型 APP/PS1 转基因小鼠的大脑中,过表达 HSP70 改善了小鼠的认知功能障碍,改善了 AD 相关表型,提示 HSP70 表达水平的增加对 AD 具有保护作用<sup>[9]</sup>。HSP70 可能通过抑制 A $\beta$  聚集起到神经保护作用,提示 HSP70 在该疾病的发病过程中的潜在作用<sup>[10]</sup>。实际上,HSP70 可以与 APP 结合并干扰其分泌以减少 A $\beta$  的形成,也可通过蛋白酶体系统降解 Tau 蛋白和 A $\beta$  寡聚体<sup>[11]</sup>。免疫组织化学分析和蛋白质表达结果显示,在 AD 脑组织中受影响病变区域中 HSP70 的蛋白表达水平升高,这可能与活化的神经胶质或应激神经元的存在有关<sup>[12]</sup>。研究表明,外源性的 HSP70 对 A $\beta$ <sub>42</sub> 的细胞外沉积产生的毒性具有高度拮抗作用<sup>[13]</sup>。HSP70 可直接结合异常 Tau 蛋白,并通过促进 tau 蛋白的降解和去磷酸化来降低它的浓度<sup>[1]</sup>。此外,HSP70 也可通过多种途径抑制细胞凋亡和神经炎症。因此,HSP70 有望成为治疗 AD 的一个新的靶点。

## 3 HSF1 与 AD

### 3.1 HSF1 的基本结构和功能

热休克转录因子(heat shock transcription factor, HSFs)是 30 多年前发现的,能与热休克元件(heat shock element, HSE)结合并调节细胞内热休克蛋白表达的一类反式细胞因子,可在外界刺激或病理状态下被激活,继而诱导 HSPs 的表达。HSFs 是热休克蛋白的上游调控因子,具有保护细胞免受蛋白质错误折叠、炎症和环境损害等功能<sup>[14]</sup>。HSF 家族由 HSF1、HSF2、HSF3、HSF4 组成。在哺乳动物体内,一般只存在 3 种 HSFs,包括 HSF1、HSF2、HSF4。HSF1 是诱导 HSP70 表达的关键调节因子。在无外界刺激的正常状态下,HSF 存在于细胞浆内,以无活性的单体形式与某些 HSP(如 HSP70、HSP40 及 HSP90)结合在一起,此时 HSF 并不能与 HSE 发生结合,也无转录活性。当细胞发生应激反应,如热休克,暴露于重金属,氧化剂和蛋白质毒性物质刺激时,HSF 先与 HSPs 解离,释放

出无活性的 HSFs 游离单体。HSFs 单体聚合成三聚体,发生磷酸化并转移到核内,与 HSE 结合启动 HSPs 基因的转录,使 HSPs 表达增多。增多的 HSP 一方面发挥其细胞保护作用,增强细胞抗损伤能力,同时反过来与 HSFs 结合,抑制其进一步的活化,对热休克反应进行负反馈调控<sup>[14-15]</sup>。HSF1 作为一种转录调控因子,在许多疾病中也发挥关键作用。

### 3.2 HSF1 与 AD 的关系

HSF1 是调节热休克基因表达的主要转录因子,也是神经元存活所必需的一种调节因子。神经元突触网络是记忆的基础,突触的丢失与痴呆症的记忆丧失有关。HSF1 可以促进突触蛋白的转录,在维持蛋白质稳态,维持突触保真度和功能以及记忆巩固中起着重要作用<sup>[16]</sup>。在 AD 大脑中,出现 HSF1 活性和蛋白表达量降低的现象<sup>[17]</sup>。研究表明,大鼠或小鼠模型中 HSF1 的过表达可以增加小脑中的 HSPs 的表达水平,增加小脑中浦肯野细胞的数量,降低 A $\beta$  水平和改善与 AD 相关的认知缺陷<sup>[18-19]</sup>。Zhang 等<sup>[20]</sup>研究发现,在心肌细胞中,A $\beta$  促进细胞凋亡,破坏细胞骨架并诱导内质网应激,而过表达 HSF1 可以减轻 A $\beta$  诱导的内质网应激和细胞凋亡。此外,使用 HSF1 激动剂可以改善痴呆模型的认知功能。Celastrol 是一种口服的热休克激活剂,也是一种传统的中草药,可抑制蛋白酶体活性,也可刺激 SIRT1 激活 HSF1 并诱导 HSP 表达。Chow 等<sup>[21-22]</sup>研究表明 celastrol 可以通过诱导 HSP 的表达,保护 AD 大脑中免受错误折叠,易聚集的蛋白质的损害。同时,在 AD 突变小鼠中,也发现 celastrol 具有抑制的 A $\beta$  积累的作用<sup>[23]</sup>。HSF1 除了可以通过诱导 HSP 表达发挥神经保护作用外,还可以直接通过过表达 HSF1 在几种神经退行性疾病模型中发挥保护性作用。有研究表明,HSF1 可以不依赖 HSP 来介导神经保护作用,在缺乏三聚化结构域和不能与 HSE 结合的 HSF1 与正常 HSF1 一样具有神经保护作用,而敲除 HSP70 或阻断 HSP90 信号传导不会影响这种神经保护作用<sup>[15]</sup>。因此,HSF1 可能直接或者间接的参与了神经退行性疾病的保护作用,这种保护作用可能与信号通路有关系。

## 4 PI3K/AKT 信号通路 与 AD 的关系

### 4.1 PI3K/AKT 信号通路

磷酸肌醇 3-激酶/丝氨酸 - 苏氨酸蛋白激酶

(PI3K/AKT)途径在细胞存活,生长,增值和迁移中起关键作用,是维持细胞生存的重要信号转导途径。各种生长因子和信号分子如表皮生长因子(EGF),胰岛素样生长因子 1(IGF-1),胰岛素和钙调蛋白,与受体酪氨酸激酶结合,激活细胞表面受体使 PI3K 磷酸化。活化的 PI3K 将磷脂酰肌醇(PI)(3,4)-二磷酸(PIP2)磷酸化为 PI(3,4,5)-三磷酸(PIP3)。随后 PIP3 通过与 PI 对接位点的相互作用刺激 AKT 使其激活,活化的 AKT 可通过磷酸化激活或抑制下游的靶蛋白,从而通过各种途径对细胞发挥保护作用<sup>[24]</sup>。AKT 是 PI3K/AKT 途径中最重要的影响因素,活化的 AKT 可以作用于 100 多种不同的底物,这些底物在细胞信号传导中起重要作用。

### 4.2 PI3K/AKT 信号通路 与 HSF1 和 HSP70 的关系

GSK-3 是脯氨酸指导的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,有两种类型,其中  $\beta$  型即 GSK-3 $\beta$  参与能量代谢、神经元细胞的发育和体型的形成<sup>[25]</sup>。GSK-3 $\beta$  在 AD 中具有关键作用,同时可能也参与 HSP 的调控。在 AD 中,GSK-3 $\beta$  可以直接诱导多个位点的 tau 蛋白磷酸化并诱导 tau 蛋白从微管中脱离,脱离 tau 的微管会失去其稳定性进而影响其重要的生理功能。活化的 AKT 可使第 9 位点处的丝氨酸磷酸化(Ser 9)蛋白水平升高,从而抑制 GSK-3 $\beta$  的活性,抑制 tau 蛋白磷酸化<sup>[24]</sup>。此外,PI3K/AKT 途径也可调节下游的 mTOR 在 AD 中发挥一定的保护作用。有研究发现,HSP70 和 PI3K/AKT 信号通路密切相关。Raffi 等<sup>[26]</sup>研究发现,PI3K/AKT 可激活内源性保护系统并增加 HSP70 的表达,此外,PI3K 抑制剂或 AKT SiRNA 可抑制 AKT 活化并降低 HSP70 表达水平。PI3K/AKT 信号通路参与了诱导 HSP70 的表达,这种调节可能依赖于 AKT 的激活抑制 GSK-3 $\beta$  的活性<sup>[27]</sup>。Fang 等<sup>[28]</sup>进一步研究表明,GSK-3 $\beta$  的抑制可激活 HSF1,HSF1 是诱导 HSP70 表达的关键因子,阻断 PI3K/AKT 通路会激活 GSK-3 $\beta$  的活性,从而抑制 HSF1 和 HSP70 的表达。

### 4.3 PI3K/AKT 信号通路 与 $\alpha 7$ nAChR 的关系

烟碱乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor,nAChRs)是调节学习和记忆功能的胆碱能信号传导的重要介质。越来越多的证据表明,nAChR 亚型  $\alpha 7$  受体在调节兴奋性神经递质释放,提高学习和记忆能力以及增强认知功能中起重要

作用<sup>[29]</sup>。在 AD 患者大脑中, $\alpha 7$ nAChR 水平显著下降。有研究表明 PI3K/AKT 信号通路参与了  $\alpha 7$ nAChRs 的神经保护作用。在 AD 的海马神经元中发现 AKT 表达明显减少,使用  $\alpha 7$ nAChR 的激动剂可以减弱  $A\beta_{1-42}$  引起的 GSK-3 $\beta$  的磷酸化水平,从而抑制 tau 蛋白的磷酸化<sup>[30]</sup>。尼古丁是  $\alpha 7$ nAChR 一种激动剂,研究表明,大鼠皮质神经元细胞中,尼古丁可以通过激活  $\alpha 7$ nAChR 和 PI3K/AKT 信号转导途径抑制非依赖性 caspase 细胞死亡途径来减少  $A\beta$  诱导的神经细胞死亡<sup>[31]</sup>。Huang 等<sup>[32]</sup> 研究也表明,尼古丁可以在秋水仙碱对神经元损伤具有保护作用,且该作用可被  $\alpha 7$ nAChRs 拮抗剂 MLA 和 PI3K 抑制剂 LY294002 所阻断,表明尼古丁的神经保护作用是由  $\alpha 7$ nAChRs 和 PI3K-AKT 信号通路介导的。在星形胶质细胞中,使用  $\alpha 7$ nAChR 激动剂(尼古丁、PNU)激活  $\alpha 7$ nAChRs 可以提高 AKT 蛋白表达水平,PI3K/AKT 信号通路参与了激活  $\alpha 7$ nAChRs 抑制  $A\beta$  聚集的过程<sup>[33]</sup>。这些研究表明,PI3K/AKT 信号通路与  $\alpha 7$ nAChR 具有密切联系, $\alpha 7$ nAChR 在 AD 中也被认为是拮抗神经毒性的一个重要靶点,为 AD 的预防和治疗提供一个新的可能性的药物方向。

## 5 总结与展望

AD 和 HSP 之间关系的研究是一个具有重要意义和治疗潜力的研究领域。在各种神经退行性疾病的体内模型中,通过过表达或药理学方法提高 HSP70 活性具有神经保护作用。从当前的研究来看,HSP70 在抑制  $A\beta$  异常聚集及促进  $A\beta$  清除、抑制 tau 蛋白异常磷酸化及神经纤维缠结的形成、阻断细胞凋亡途径、抗氧化应激和抑制神经炎症等方面均发挥了重要作用,从而减轻多种因素造成的神经元损伤,延缓 AD 的病理进程。在 AD 中,PI3K/AKT 信号通路也涉及参与诱导 HSP70 表达,该诱导方式可能依赖于 AKT 的激活抑制 GSK-3 $\beta$  的活性,GSK-3 $\beta$  的抑制可激活 HSF1,HSF1 是诱导 HSP70 表达的关键因子,阻断 PI3K/AKT 通路会激活 GSK-3 $\beta$  的活性,再而抑制 HSF1 和 HSP70 的表达,从而阻断其神经保护作用<sup>[28]</sup>。虽然在 AD 的动物模型和细胞模型中存在 HSP70 阳性效应的研究很多,但在实际的临床应用中尚没有可靠的数据支撑。其相关的变化过程及病理机制尚不十分明确。因此,需进一步研究 HSP70 在 AD 活体中的具

体作用机制以及在分子水平上了解 HSP 蛋白质之间相互作用等问题,为 AD 的治疗开拓新的前景。

## 6 参考文献

- [1] LACKIE R E, MACIEJEWSKI A, OSTAPCHENKO V G, et al. The Hsp70/Hsp90 chaperone machinery in neurodegenerative diseases [J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2017, 11(5):254-277.
- [2] SELKOE D J, HARDY J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years [J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(6):595-608.
- [3] CHEIGNON C, TOMAS M, BONNEFONT-ROUSSELOT D, et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease [J]. *Redox Biology*, 2018, 14(3):450-464.
- [4] YAN M H, WANG X, ZHU X. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2013, 62(11):90-101.
- [5] CAMPANELLA C, PACE A, CARUSO BAVISOTTO C, et al. Heat shock proteins in Alzheimer's disease: role and targeting [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(9):2603-2625.
- [6] MURPHY M E. The HSP70 family and cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(6):1181-1188.
- [7] MERIIN A B, NARAYANAN A, MENG L, et al. Hsp70-Bag3 complex is a hub for proteotoxicity-induced signaling that controls protein aggregation [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2018, 115(30):7043-7052.
- [8] JORES T, LAWATSCHECK J, BEKE V, et al. Cytosolic Hsp70 and Hsp40 chaperones enable the biogenesis of mitochondrial  $\beta$ -barrel proteins [J]. *The Journal of Cell Biology*, 2018, 217(9):3091-3108.
- [9] SUN Y, ZHANG J R, CHEN S. Suppression of Alzheimer's disease-related phenotypes by the heat shock protein 70 inducer, geranylgeranylacetone, in APP/PS1 transgenic mice via the ERK/p38 MAPK signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6):5267-5274.
- [10] HOSHINO T, MURAO N, NAMBA T, et al. Suppression of Alzheimer's disease-related phenotypes by expression of heat shock protein 70 in mice [J]. *Journal of Neuroscience*, 2011, 31(14):5225-5234.
- [11] MAITI P, MANNA J, VELERI S, et al. Molecular chaperone dysfunction in neurodegenerative diseases and effects of curcumin [J]. *Bio Med Research International*, 2014, 2014(10):1-14.

- [12] KOREN J, JINWAL U K, LEE D C, et al. Chaperone signaling complexes in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2009, 13 (4): 619 – 630.
- [13] FERNANDEZ-FUNEZ P, SANCHEZ-GARCIA J, de MENA L, et al. Holdase activity of secreted Hsp70 masks amyloid- $\beta$ 42 neurotoxicity in *Drosophila*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2016, 113 (35): 5212 – 5221.
- [14] GOMEZ-PASTOR R, BURCHFIEL E T, THIELE D J. Regulation of heat shock transcription factors and their roles in physiology and disease[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2017, 19(1): 4 – 19.
- [15] VERMA P, PFISTER J A, MALLICK S, et al. HSF1 protects neurons through a novel trimerization- and hsp-independent mechanism[J]. *Journal of Neuroscience*, 2014, 34(5): 1599 – 1612.
- [16] HOOPER P L, DURHAM H D, TÖRÖK Z, et al. The central role of heat shock factor 1 in synaptic fidelity and memory consolidation[J]. *Cell Stress and Chaperones*, 2016, 21(5): 745 – 753.
- [17] GOMEZ-PASTOR R, BURCHFIEL E T, THIELE D J. Regulation of heat shock transcription factors and their roles in physiology and disease[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2017, 19(1): 4 – 19.
- [18] PIERCE A, PODLUTSKAYA N, HALLORAN J J, et al. Over-expression of heat shock factor 1 phenocopies the effect of chronic inhibition of TOR by rapamycin and is sufficient to ameliorate Alzheimer's-like deficits in mice modeling the disease[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2013, 124(6): 880 – 893.
- [19] JIANG Y, WANG X, CAO X, et al. Increased heat shock transcription factor 1 in the cerebellum reverses the deficiency of Purkinje cells in Alzheimer's disease[J]. *Brain Research*, 2013, 1519(6): 105 – 111.
- [20] ZHANG B, HE P, LU Y, et al. HSF1 Relieves Amyloid- $\beta$ -induced cardiomyocytes apoptosis[J]. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2015, 72(2): 579 – 587.
- [21] CHOW A M, TANG D W F, HANIF A, et al. Localization of heat shock proteins in cerebral cortical cultures following induction by celastrol[J]. *Cell Stress and Chaperones*, 2014, 19(6): 845 – 851.
- [22] SHARMA S, MISHRA R, WALKER B L, et al. Celastrol, an oral heat shock activator, ameliorates multiple animal disease models of cell death[J]. *Cell Stress and Chaperones*, 2015, 20(1): 185 – 201.
- [23] PARIS D, GANEY N J, LAPORTE V, et al. Reduction of beta-amyloid pathology by celastrol in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2010, 7: 17.
- [24] YU H, KOH S. The role of PI3K/AKT pathway and its therapeutic possibility in Alzheimer's disease[J]. *Hanyang Medical Reviews*, 2017, 37(1): 18 – 24.
- [25] PLYTE S E, HUGHES K, NIKOLAKAKI E, et al. Glycogen synthase kinase-3: functions in oncogenesis and development[J]. *Biochimica et biophysica acta*, 1992, 1114(2–3): 147 – 162.
- [26] RAFIEE P, THERIOT M E, NELSON V M, et al. Human esophageal microvascular endothelial cells respond to acidic pH stress by PI3K/AKT and p38 MAPK-regulated induction of Hsp70 and Hsp27[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 291(5): 931 – 945.
- [27] CHENG H, XIA B, SU C, et al. PI3K/Akt signaling pathway and Hsp70 activate in hippocampus of rats with chronic manganese sulfate exposure[J]. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2018, 50(12): 332 – 338.
- [28] FANG X, JIANG Y, FENG L, et al. Blockade of PI3K/AKT pathway enhances sensitivity of Raji cells to chemotherapy through down-regulation of HSP70[J]. *Cancer Cell International*, 2013, 13(1): 48 – 55.
- [29] MA K, QIAN Y. Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor and its effects on Alzheimer's disease[J]. *Neuropeptides*, 2019, 73(2): 96 – 106.
- [30] KAWAMATA J, SHIMOHAMA S. Stimulating nicotinic receptors trigger multiple pathways attenuating cytotoxicity in models of Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. *Journal of Alzheimers Disease* Jad, 2011, 24 (Suppl 2): 95 – 109.
- [31] YU W, MECHAWAR N, KRANTIC S, et al.  $\alpha$ 7 Nicotinic receptor activation reduces  $\beta$ -amyloid-induced apoptosis by inhibiting caspase-independent death through phosphatidylinositol 3-kinase signaling[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2011, 119(4): 848 – 858.
- [32] HUANG X, CHENG Z, SU Q, et al. Neuroprotection by nicotine against colchicine-induced apoptosis is mediated by PI3-Kinase-Akt pathways[J]. *International Journal of Neuroscience*, 2012, 122(6): 324 – 332.
- [33] ZHENKUI REN M Y Z G. Astrocytic  $\alpha$  7 nicotinic receptor activation inhibits amyloid-  $\beta$  aggregation by upregulating endogenous  $\alpha$  B-crystallin through the PI3K/Akt signaling pathway[J]. 2019, 16(1): 39 – 48.

(2018-12-22 收稿, 2019-03-08 修回)

中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 周 凌